



TITLE:

進行膀胱癌に対するB-M療法の臨床的検討

AUTHOR(S):

勝見, 哲郎; 小林, 徹治; 村山, 和夫; 久住, 治男; 黒田, 恭一

CITATION:

勝見, 哲郎 ...[et al]. 進行膀胱癌に対するB-M療法の臨床的検討. 泌尿器科紀要 1978, 24(7): 547-551

ISSUE DATE:

1978-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122237>

RIGHT:

進行膀胱癌に対する B-M 療法の臨床的検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

勝 見 哲 郎
小 林 徹 治
村 山 和 夫
久 住 治 男
黒 田 恭 一

A COMBINED USE OF BLEOMYCIN AND MITOMYCIN C (B-M THERAPY) IN ADVANCED BLADDER CANCER

Tetsuo KATSUMI, Tetsuji KOBAYASHI, Kazuo MURAYAMA,
Haruo HISAZUMI and Kyoichi KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Kuroda)*

A 7-day intravenous administration of Bleomycin (5 mg/day) was followed by an administration of Mitomycin C (10 mg/day) and this combined therapy enriched by a cobalt-60 radiation was designed every other week for 10 weeks in 7 patients with advanced bladder cancer. A satisfactory effect of this treatment was obtained in 4 of the 7 patients. A one-year follow up study, however, revealed poor results; one patient underwent total cystectomy, 4 patients died of the malignancy, and 2 patients were still on a prolonged chemotherapy for the progressing tumor.

Most of the patients suffered from leukopenia, fever, anorexia, and general malaise more or less, and pulmonary fibrosis occurred in 2 patients.

緒 言

進行膀胱癌に対し、種々の治療法がおこなわれているが、いずれも満足すべき結果をあげうるに至っていない。今回われわれは宮本ら (1977)¹⁾ が推奨する bleomycin と mitomycin C の連続的併用療法（以下 B-M 療法と略す）および ⁶⁰Co 照射療法をおこなったのでその成績を報告する。

治 療 対 象

対象は骨盤動脈造影、リンパ系造影、双手診および重複膀胱造影などにより浸潤度 C あるいは D と判定された膀胱癌 7 例である。年齢は 49 歳から 71 歳で、症例 3, 7 を除き他は先に手術療法を受けている再発例である。組織学的には 1 例の扁平上皮癌を除き他は移行上皮癌で、臨床的には遠隔転移はなく全例局所浸潤性

であった。

治 療 方 法

宮本らの方法に従い薬剤の投与は bleomycin 5 mg を 7 日間静注し、その翌日に mitomycin C 10 mg を静注した。これを 1 コースとして 1 週間の休薬期間を設け、5 コース終了を目標とした。放射線療法は ⁶⁰Co を 1 回 150~200 rad、週 5 回毎日連続照射をおこない、5,000~6,000 rad を目標とし、B-M 療法開始と同時に放射線療法を開始した。

治 療 効 果 判 定

観察期間が短いため癌治療学会の判定基準に準じた。

成 績

本療法の内訳は Table 1 のごとくで B-M 療法は 1

Table 1. B-M 療法を施行した症例

No.	Age	Sex	Histology	Stage	B-M (courses)	Radiotherapy (rad)	Side effect	Effect
1	49	M	transitional cell carcinoma	D	3	5,040	leukopenia	(-)
2	71	M	transitional cell carcinoma	C	4	5,100	fever	(+)
3	57	M	squamous cell carcinoma	B ₁	5	3,000	leukopenia	(+)
4	65	M	transitional cell carcinoma	C	5	3,000	fever	(-)
5	70	M	transitional cell carcinoma	C	1	6,400	pulmonary fibrosis	(-)
6	68	M	transitional cell carcinoma	C	2	4,940	pulmonary fibrosis	(+)
7	68	M	transitional cell carcinoma	C	5	6,300	leukopenia	(+)

コースから5コース施行し、 ^{60}Co は総量3,000~6,000 rad 照射した。

1) 腫瘍に対する効果


7例中4例に腫瘍縮小効果が認められたが3例は無効であった。有効例4例中3例はB-M療法2コース、 ^{60}Co 照射3,000 radで腫瘍の縮小がみられた。次に併用療法が有効であった症例の治療経過を紹介する。症例2は71歳男子で1975年6月および12月に膀胱部分切除術を受けた再発例で、1977年4月両下肢の浮腫、下腹部の腫瘤を認め入院した。諸種検査により前立腺、S状結腸への浸潤も認められ、摘除不能と判断し、B-M療法、 ^{60}Co 1回150 rad、週5回照射を開始した。2コース終了後より下肢の浮腫の消退、下腹部腫瘤の縮小がみられ、膀胱鏡的にも腫瘍の縮小がみられた。B-M療法は計4コース、照射線量計5,000 radで自覚症状の改善も認められたため一時退院した(Table 2)。Fig. 1, 2は治療前後のDIP 30分像で、左水腎症の改善と排泄性膀胱像において左側壁の陰影欠損部の縮小がみられる。症例3は57歳男子で扁平上皮癌の初

発症例で、双手診で鶏卵大の腫瘍を触れ、骨盤動脈造影でも浸潤度Cと判定され、B-M療法および ^{60}Co 150 rad 週5回照射がおこなわれた。B-M療法4コース、 ^{60}Co 照射3,000 radで、膀胱鏡的に腫瘍の著明な縮小を認め、双手診も陰性となったため、膀胱全摘除術を施行した。手術時腫瘍は肉眼的に認められない程度に縮小し、組織学的には扁平上皮癌浸潤度B₁と判定された。術後B-M療法2コース追加し退院した(Table 3)。症例7は68歳男子。移行上皮癌初発症例で、膀胱内に腫瘍が多発し、前立腺生検で前立腺組織内にも腫瘍の浸潤を認めたため、B-M療法、 ^{60}Co 照射を同時に開始した。B-M療法2コース終了時点で膀胱鏡および膀胱造影で腫瘍の著明な縮小がみられ、B-M療法5コース、 ^{60}Co 6000 rad照射した。治療前後の骨盤動脈造影はFig. 3, 4のごとくでtumor stainの50%以上の縮小を認めたため一時退院した(Table 4)。

2) 副作用

Bleomycin によると思われる発熱、mitomycin C によると思われる白血球減少をほぼ全例に認め、肺線維症は2例に認められた。肺線維症の認められた2例のbleomycin投与量は35 mg, 70 mgと少量であり、症例5は70歳男子でB-M療法1コース終了後5日目に炭酸ガス蓄積による意識混濁に陥ったが、強制人口呼吸、抗生物質投与により約1週間の経過の後、肺野の間質陰影の増強を残し改善した。また症例6は、B-M療法2コース終了後、発熱、呼吸困難、それに続くストレス潰瘍と種々の合併症をきたし治療に難渋したが、抗生物質、消炎剤、止血剤投与および輸血により危機を脱した。この2症例はその後 ^{60}Co 単独照射にきりかえ、症例6は照射前後において腎機能の改善および膀胱像における陰影欠損部の著明な縮小がみ

Table 2. 症例2の臨床経過

	days 20 40 60 80 100		
B-M	— — — — —		
^{60}Co	— — — — —		
cystoscopy			
ESR	57/92	65/101	114/146
WBC	5,800	3,300	3,400
Fibri.*	450	370	465
LDH	92	86	93
α_2 glob.	13.7	15.2	15.3

られた。また肺線維症の治療として有効といわれるステロイド剤は、症例5に hydrocortisone 500 mg を投与したが、症例6ではストレス潰瘍合併のため使用しなかった。1例を除き、白血球減少、食思不振、全身倦怠、肺線維症などの副作用のため、予定した B-M 療法および照射のスケジュールは、休業期間なしには施行しえなかった。

3) 再燃および予後

有効症例4例中 B-M 療法および ^{60}Co 照射後膀胱全摘除術を併用した症例3は術後7カ月を経た現在再発、転移なく経過している。しかし、他の3例中2例は本療法終了後3カ月で死亡し、1例は残存腫瘍の再燃を認め現在入院加療中である。また無効であった3例中2例は本療法後1カ月、4カ月で死亡し、1例は4カ月後に残存腫瘍の再燃のため再度 ^{60}Co 照射中である。

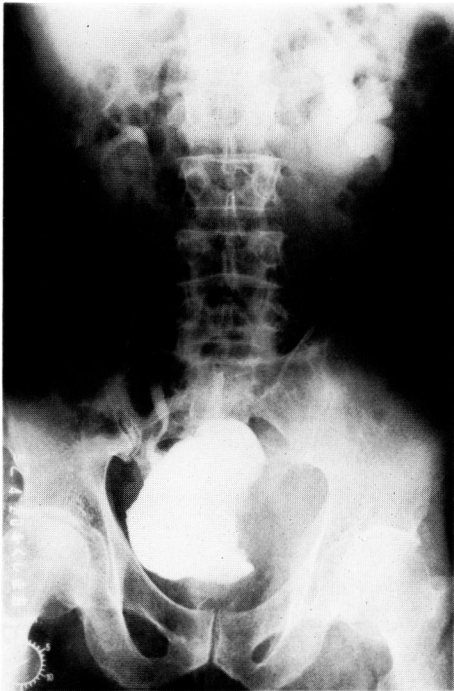


Fig. 1. 症例2の治療前の DIP 30分像



Fig. 2. 症例2の治療後の DIP 30分像



Fig. 3. 症例7の治療前の骨盤動脈造影像



Fig. 4. 症例7の治療後の骨盤動脈造影像

Tabel 3. 症例 3 の臨床経過

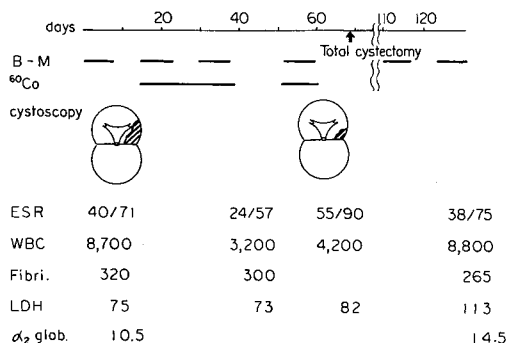
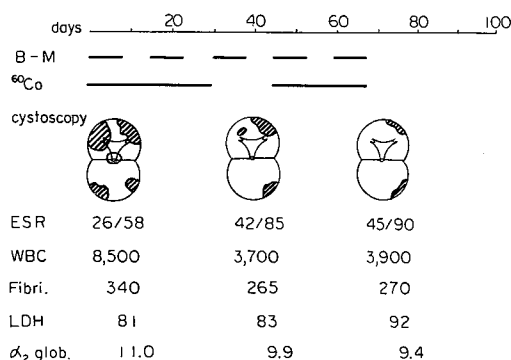


Table 4. 症例 7 の臨床経過



考 察

手術不能の膀胱癌に対し、化学療法として松村 (1976)²⁰の FOBEM 療法、Cross ら (1976)²¹の Adriamycin, 5-Fu 併用療法などが効果をあげ、放射線治療も術前、術中照射や、Woodruff ら (1963)⁴¹は増感剤である 5-Fu 全身投与との併用で 33 例中 6 例に complete, 9 例に partial remission を認め、町田ら (1977)⁵¹は 5-Fu 膀胱内注入療法との併用で浸潤癌 7 例中 2 例に腫瘍の消失、3 例に縮小を認めたと報告している。浸潤癌に対する照射療法に関しては、Brady ら (1963)⁶¹は有効、Caldwell ら (1967)⁷²も 215 例中 3 年生存率 34% と報告しているが、Werf-Messing ら (1965)⁸²は 326 例で治癒例はなかったと報告し、浸潤癌に対する評価は一定していない。今日われわれは宮本らが末期子宮癌に使用し有効であったという B-M 療法に照射療法を併用した。Bleomycin と放射線に関しては、福田ら (1976)⁹²は基礎データより 1) 放射線の場合に、細胞腫によって肩の線量 (Dg) 以上の 1 回線量を選ぶとより有効である、2) Bleomycin は量一効果曲線よりみると少量頻回の方が効果的である、3) 放射線と bleomycin を併用する場合照射の直前、

直後とくに照射数時間にわたって相乗効果が続行されると述べ、この 3 点を骨子とした治療計画を組むべきであるとしている。われわれも bleomycin が放射線障害の回復阻害剤と考えられることから B-M 療法と放射線の併用をおこなったが、B-M 療法は bleomycin 7 日間連続静注で放射線照射は週 5 回ということから日数にずれが生じ、ある時は bleomycin のみ、ある時は放射線療法のみというちぐはぐな結果となった。Jörgenson (1972)¹⁰¹は time-dose との関係について、同時併用群 (bleomycin と放射線を同時に併用する) と間欠併用群 (bleomycin を投与しない時期に放射線を照射する) に分けて観察し、その結果腫瘍縮小率は間欠、同時併用ともに放射線単独群よりも高い数値を示し、さらに同時併用が間欠併用よりも治療効果が得られることを示唆している。また ^{60}Co 照射は週 5 日計 1,000 rad で 5～6 週で目標に達するが、B-M 療法 5 コースは約 9～10 週を要するので、照射終了後も化学療法剤の投与が続けられた点は、再検討の余地がある。また本療法により 7 例中 4 例において、腫瘍の縮小効果、自・他覚症状の改善が認められたが、半年以上再発なく生存している症例は、扁平上皮癌で本療法施行後膀胱全摘除術を施行した 1 例のみで、他の 3 例は 2 例が本療法後 3 カ月で死亡し、1 例は残存腫瘍の再燃をきたし入院加療中で、本療法施行 7 例の内訳は、療法終了後 4 カ月内に死亡 4 例、6 カ月内の再燃 2 例、生存 1 例で、進行膀胱癌における成績といえども期待に反した結果となっている。しかし、Sauer (1950)¹¹²は浸潤癌 60 例を入院後無治療にて観察したところ、入院 3 カ月以内に 50%, 6 カ月以内に 76.6%, 12 カ月以内に 93.3% が死亡したのに対し、別の浸潤癌 60 例に放射線療法、電気凝固などの治療をおこなったところ、3 カ月以内に 22%, 6 カ月以内に 35%, 1 年以内に 78% の死亡にとどまったと報告し、三品ら (1977)¹²²、Crigler ら (1959)¹³³は放射線療法後の再発、再燃は 6 カ月以内に 50%, 2 年以内に 80～90% と報告している。われわれの成績は入院後 6 カ月以内 1 例 (14%), 12 カ月以内 4 例 (57%) で、Sauer らの成績に近いが、 ^{60}Co 照射後の再燃は生存例 3 例中 2 例にみられ、しかも 2～4 カ月で症状悪化をみている点は、今後検討を要すると考えられる。一方宮本ら¹¹も述べているごとく、B-M 療法の回数制約因子として bleomycin による肺線維症の発生と mitomycin C による白血球および血小板の減少がある。宮本らは寛解導入時 bleomycin による肺線維症は 6% (1/16) であり、bleomycin の平均使用量 120 mg の割には高い発生率のようであるが、皮膚、爪の変化、脱毛などへの注意と肺機能をチェッ

クすることにより十分予知でき、また予防できるといっている。ほれわれの症例では7例中2例(29%)において総投与量 35 mg, 70 mg の少量で発生している。福田⁹⁾は回復阻害という bleomycin の作用を考えると、正常の回復の大きな組織、たとえば血管のように resting cell または slow renewing cell で PLD repair の大きいと考えられる組織に、強い障害を与える可能性をはらんでおり、使用にあたっては十分注意する必要があることを警告している。高齢者が多い本症においては、とくに動脈血のガス分析、胸部撮影、呼吸機能などの頻回のチェックが必要と考えられる。

結 語

進行膀胱癌に対し B-M 療法および ⁶⁰Co 照射併用療法をおこない、一時的には7例中4例に有効な結果を得たが、約1年の経過観察で、4例が死亡し、2例が現在再燃のため入院加療中で、膀胱全摘除術を併用した扁平上皮癌の1例は tumor free の状態で生存している。なお本療法施行中の症例の予後については、後日報告する予定である。

文 献

- 1) 宮本忠昭・ほか：癌と化学療法, 4: 273, 1977.
- 2) 松村陽右：癌と化学療法, 3: 218, 1976.
- 3) Cross, R. J. et al.: Brit. J. Urol., 48: 609, 1976.
- 4) Woodruff, M. W. et al.: J. Urol., 90: 747, 1963.
- 5) 町田修三・ほか：日本臨牀, 35: 1,780, 1977.
- 6) Brady, L. W. and Gislason, G. J.: Am. J. Roentg., 89: 150, 1963.
- 7) Caldwell, W. L. and Bagshaw, M. A.: J. Urol., 97: 294, 1967.
- 8) Werf-Messing, V. B. et al.: Chi. Radiol., 16: 1,965, 1965.
- 9) 福田 寛・ほか：癌の臨床, 22: 130, 1976.
- 10) Jørgenson, J.: Europ. J. Cancer, 8: 93, 1972.
- 11) Sauer, H. R. et al.: J. Urol., 63: 124, 1950.
- 12) 三品輝男・ほか：日本臨牀, 35: 1,777, 1977.
- 13) Crigler, C. M. et al.: Southern. Medical. J., 1,091, 1959.

(1978年5月19日受付)